

Chindoline als Synthetica und Naturstoffe - von der Dissertation Rudolf Boehringers (1907) bis heute (1997)

Görlitzer, Klaus

Veröffentlicht in:
Abhandlungen der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 48, 1997,
S.7-36



Verlag Erich Goltze KG, Göttingen

Chindoline als Synthetica und Naturstoffe – von der Dissertation Rudolf Boehringers (1907) bis heute (1997)

Von **Klaus Görlitzer***, Braunschweig

(Eingegangen am 7. 3. 1997)

1. Die schwäbische Industriellenfamilie Boehringer

Wirft man einen Blick auf die Entwicklung der Pharmazeutischen Industrie in Deutschland um die Mitte des 19. Jahrhunderts, so spielt im schwäbischen Raum die Familie Boehringer eine bedeutende Rolle. Christian Friedrich Boehringer (1791–1867) gründete 1859 mit seinen Söhnen Christian Gottfried (1818–1864) und Christoph Heinrich (1820–1882) die chemische Fabrik „C.F. Boehringer und Söhne“. Nach dem Tode des älteren Bruders und dann dem des Vaters verlegte Christoph Heinrich als Alleininhaber 1870 den Firmensitz von Stuttgart nach Mannheim. Dies geschah auf Veranlassung von Friedrich Engelhorn sen. (1821–1902), der 1865 zu den Mitbegründern der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik (BASF) gehörte und mit den Boehringers befreundet war. Das Unternehmen „C.F. Boehringer und Söhne“ übernahm das von der BASF verlassene Terrain in Mannheim und erfreute sich bald eines Weltrufes als Chininfabrik.

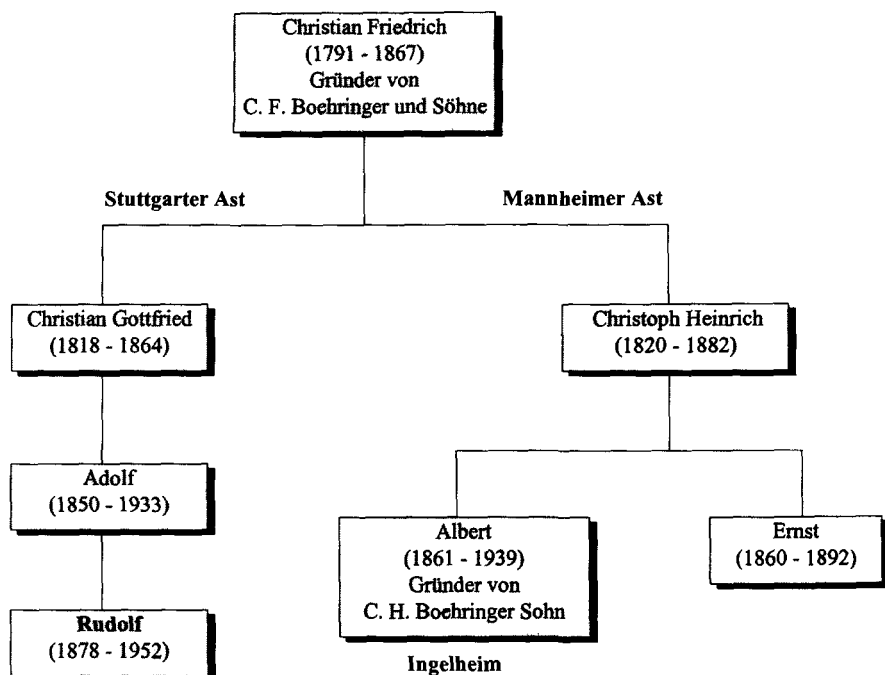
Christoph Heinrich hatte neun Kinder, von denen zwei früh starben. Der älteste Sohn Ernst (1860–1892), sein 7. Kind, übernahm die Leitung der väterlichen Fabrik. 1883 nahm Ernst seinen späteren Schwager Dr. Friedrich August Engelhorn jun. (1855–1911) als Teilhaber auf. Als Ernst plötzlich verstarb und männliche Erben fehlten, fiel die Firma aufgrund eines Gesellschaftsvertrags an die Familie Engelhorn. Das heutige pharmazeutische Industrieunternehmen „Boehringer Mannheim GmbH“ trägt jedoch noch immer den Gründernamen.

1885 hatte der jüngere Bruder Albert (1861–1939), das 8. Kind von Christoph Heinrich, in Ingelheim eine eigene Fabrik gegründet, die seit 1892 unter dem Namen „C.H. Boehringer Sohn“ firmierte. Heute gehören zu der sich weiterhin im Familienbesitz befindlichen „Boehringer Ingelheim KG“ circa 120 aktive Tochter- und Beteiligungsgesellschaften im In- und Ausland.

Wenden wir uns nun dem „Stuttgarter Ast“ des Stammbaums der Familie Boehringer zu. Wie man der Stammfolge (Abb. 1) entnehmen kann, war (Paul) Adolf Boehringer (1850–1933) ein Vetter der Industriellen Ernst und Albert. Aus der Ehe mit Hedwig Boehringer, geb. Ohly (1855–1915), wurde als ältestes von sieben Kindern der Sohn Rudolf am 14.07.1878 in Stuttgart geboren.

Der Vater war Dr. phil., Apotheker, Chemiker und zunächst Mitinhaber der Firma Boehringer und Geyer in Winnenden (Kreis Waiblingen), dann Fabrikleiter in Hamburg, später in Grenzach (Kreis Lörrach) Inhaber eines chemischen Laboratoriums.

* Prof. Dr. K. Görlitzer · Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität
Beethovenstraße 55 · 38106 Braunschweig



*Abb. 1:
Stammfolge Boehringer*

Der älteste Sohn Rudolf (Abb. 2) wurde ebenfalls Apotheker und Chemiker. Er fertigte seine Dissertation in der Abteilung I des chemischen Instituts der Universität Basel unter Anleitung von Professor Fichter an. 1907 wurde er mit der Arbeit „Über Chindolin und seine Derivate“ [1] zum Dr. phil. promoviert. Die Ergebnisse der Dissertation wurden bereits 1906 in den „Chemischen Berichten“ publiziert [2].

Nach der Promotion verheiratete sich Rudolf Boehringer mit Mathilde Bernoulli. Er ging in die Vereinigten Staaten von Amerika, da er mit seinem Namen Mühe gehabt hätte eine Stelle zu finden. Man befürchtete Werkspionage zugunsten der Boehringer-Firmen. Erst arbeitete er auf dem Gebiet des Leders, dann in der Natural All Products Co., später leitete er eine große Textilfabrik in Lodi, wo die Seiden für die Pariser Haute Couture gefärbt wurden. Drei Kinder wurden in Amerika geboren. Als wissenschaftliche Ausbeute seiner Tätigkeit bei den chemischen Firmen in Paterson, Passaic und Lodi in New Jersey resultieren elf Patente. Später kehrte er in die Schweiz zurück und war als Fabrikant in Muri bei Bern tätig. Während des 2. Weltkrieges konnte er dank seiner Beziehungen in den USA das für die Herstellung von Schokolade benötigte Lecithin in die Schweiz bringen. 1952 ist er in Tübingen verstorben [3].

Die Ergebnisse seiner Dissertation leben bis heute fort und stehen weiterhin im Mittelpunkt pharmazeutisch-chemischer Untersuchungen.

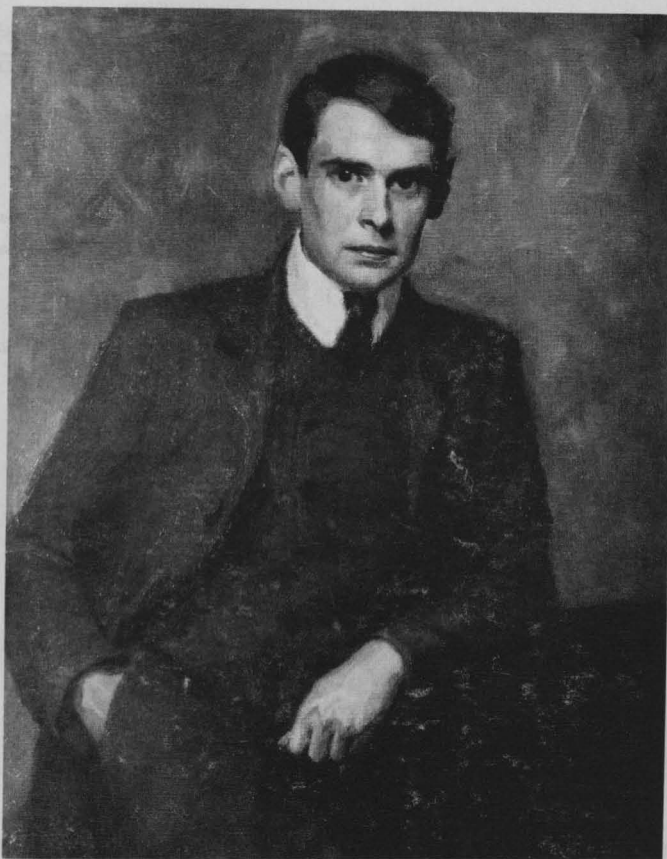


Abb. 2:
Rudolf Boehringer, Gemälde von Esther Mengold (1905).

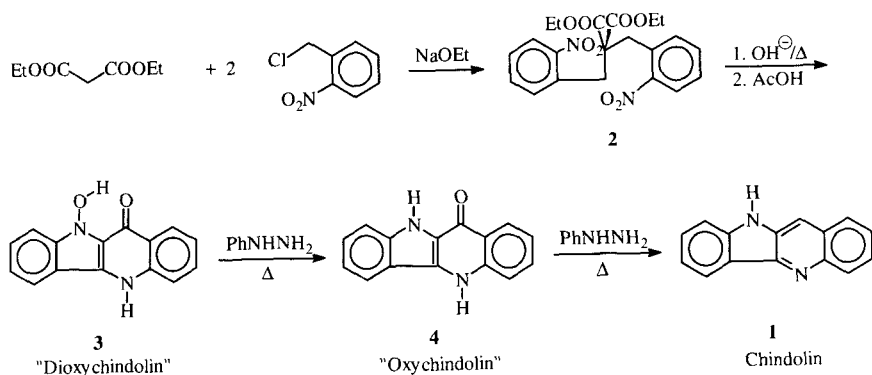
2. Chindolin und Cryptolepin

Was ist Chindolin?

Es handelt sich bei dieser Substanzklasse um tetracyclische Verbindungen, bei denen die Bicyclen Indol und Chinolin miteinander verknüpft sind. Nach den IUPAC-Nomenklaturregeln liegt ein 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinolin vor, das den Trivialnamen Chindolin (**1**) erhalten hat.

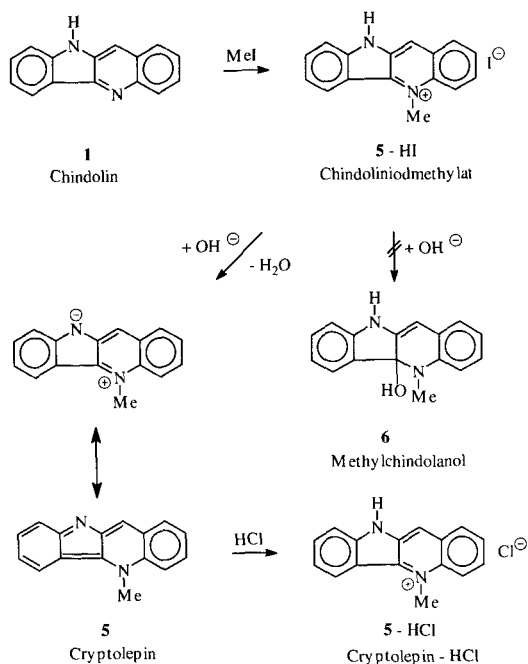
Wie wurde Chindolin synthetisiert?

Nach Fichter und Boehringer wird Malonsäurediethylester mit 2-Nitrobenzylchlorid zu **2** bisalkyliert. Durch Einwirkung von 50%iger Natronlauge soll die offenkettige Verbindung **2** zu einer als „Dioxychindolin“ bezeichneten Verbindung **3** cyclisieren, die sich je nach den Reaktionsbedingungen stufenweise oder vollständig mit Phenylhydrazin zu „Oxychindolin“ (**4**) bzw. Chindolin (**1**) reduzieren läßt (Schema 1).



F. Fichter und R. Boehringer (1906)

Schema 1



Schema 2

Chindolin wurde mit Methyljodid zum „Chindoliniodmethylat“(5-HI) umgesetzt, das mit Natronlauge zum „Methylchindolanol“(6) reagierte, für das die Struktur einer Pseudobase vorgeschlagen wurde (Schema 2).

1929 isolierte Clinquart [4] aus den Wurzeln des in Zaire (Belgisch-Kongo) heimischen Strauchs *Cryptolepis triangularis* von der Familie der *Asclepiadaceae* ein Alkaloid, das er Cryptolepin nannte.



Abb. 3:

Cryptolepis sanguinolenta (Lindl.)
Schlechter (Asclepiadaceae)

Abb. 3 zeigt eine andere Pflanze dieser Gattung, *Cryptolepis sanguinolenta*, ein Seidenpflanzen-Gewächs aus Ghana, auf einem Stich aus dem Jahre 1823.

Sämtliche *Cryptolepis*-Arten sind strauchartige Holzpflanzen und besitzen einen gelben, bitteren Saft, der sich an der Luft sehr schnell rot färbt. Das Alkaloid Cryptolepin bildet dunkelviolette Kristalle, seine Salze sind dagegen gelb gefärbt.

1937 berichtete Raymond-Hamet [5] über die blutdrucksenkende Wirkung des Cryptolepins.

Aus der Volksmedizin war bis dahin bekannt, daß die *Cryptolepis*-Arten als Stomachica sowie gegen Müdigkeit und Steifheit eingesetzt wurden.

1951 gelang Schlittler an der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel zusammen mit Gellért und Raymond-Hamet [6] die Strukturaufklärung des Cryptolepins als Anhydronium-Base **5**. Die alten Präparate von Fichter und Boehringer aus dem Jahre 1906 standen Schlittler 1951 noch zur Verfügung und anhand von Mischschmelzpunkten und UV-Spektren konnte die Identität des Chindoliniodmethylats mit Cryptolepinhydroiodid (**5-HI**) festgestellt werden (Schema 2).

Es liegt damit der äußerst seltene Fall vor, daß die Totalsynthese eines Alkaloids vor der Isolierung des Naturstoffs und dessen Strukturaufklärung bereits bekannt war.

Eine weitere Synthese des Cryptolepins (**5**) stammt von Schöpf aus dem Jahre 1955 [7]. Es handelt sich hier um eine biomimetische Synthese, das heißt eine Synthese, wie



Abb. 3:
Cryptolepis sanguinolenta (Lindl.)
Schlechter (Asclepiadaceae)

Abb. 3 zeigt eine andere Pflanze dieser Gattung, *Cryptolepis sanguinolenta*, ein Seidenpflanzen-Gewächs aus Ghana, auf einem Stich aus dem Jahre 1823.

Sämtliche *Cryptolepis*-Arten sind strauchartige Holzpflanzen und besitzen einen gelben, bitteren Saft, der sich an der Luft sehr schnell rot färbt. Das Alkaloid Cryptolepin bildet dunkelviolette Kristalle, seine Salze sind dagegen gelb gefärbt.

1937 berichtete Raymond-Hamet [5] über die blutdrucksenkende Wirkung des Cryptolepins.

Aus der Volksmedizin war bis dahin bekannt, daß die *Cryptolepis*-Arten als *Stomachica* sowie gegen Müdigkeit und Steifheit eingesetzt wurden.

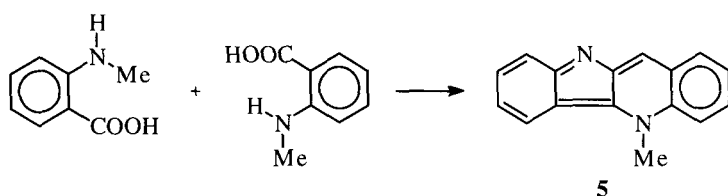
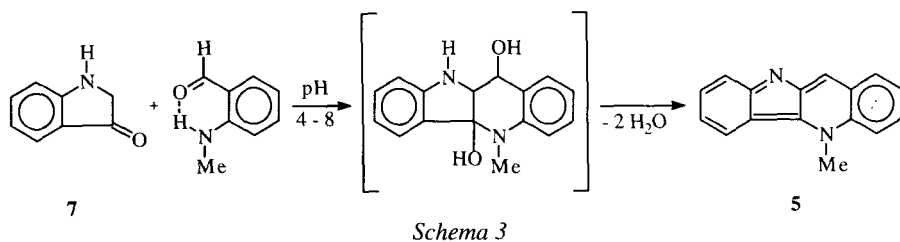
1951 gelang Schlittler an der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel zusammen mit Gellert und Raymond-Hamet [6] die Strukturaufklärung des Cryptolepins als Anhydronium-Base **5**. Die alten Präparate von Fichter und Boehringer aus dem Jahre 1906 standen Schlittler 1951 noch zur Verfügung und anhand von Mischschmelzpunkten und UV-Spektren konnte die Identität des Chindoliniodmethylats mit Cryptolepinhydroiodid (**5-HI**) festgestellt werden (Schema 2).

Es liegt damit der äußerst seltene Fall vor, daß die Totalsynthese eines Alkaloids vor der Isolierung des Naturstoffs und dessen Strukturaufklärung bereits bekannt war.

Eine weitere Synthese des Cryptolepins (**5**) stammt von Schöpf aus dem Jahre 1955 [7]. Es handelt sich hier um eine biomimetische Synthese, das heißt eine Synthese, wie

sie in der Pflanze unter physiologischen Bedingungen ablaufen könnte. Cryptolepin (**5**) wird durch Kondensation von Indoxyl (**7**) mit 2-Methylaminobenzaldehyd erhalten (Schema 3).

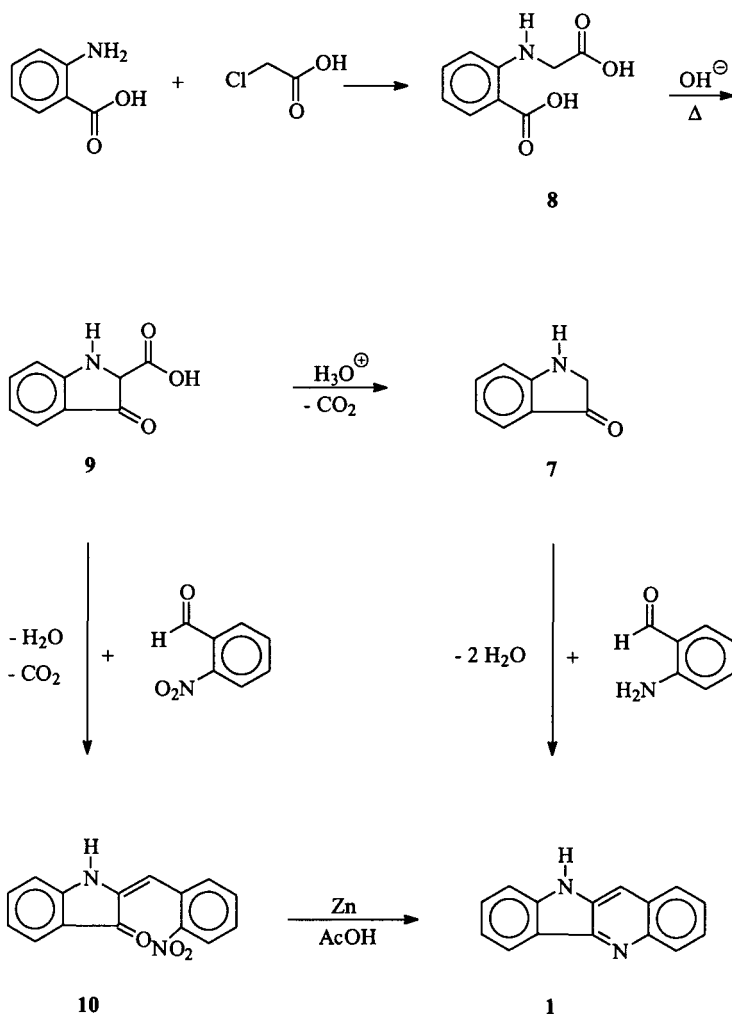
Die Biosynthese von Cryptolepin (**5**) dürfte jedoch durch Kondensation von zwei Molekülen *N*-Methylantranilsäure verlaufen, wobei eine Methylgruppe zur Vervollständigung des Ringsystems herangezogen wird [8] (Schema 4).



1980 wurde Cryptolepin auch in der in Sri Lanka (Ceylon) heimischen Malvaceae *Sida acuta* nachgewiesen [9].

Neuere pharmakologische Untersuchungen an Cryptolepin führten zur Aufnahme als „Drug of the Future“ [10]. Das Alkaloid besitzt bakterio statische und bakterizide Aktivität, ist gegen Malaria wirksam und zeigt antiinflammatorische und vasodilatatorische Effekte [11–15].

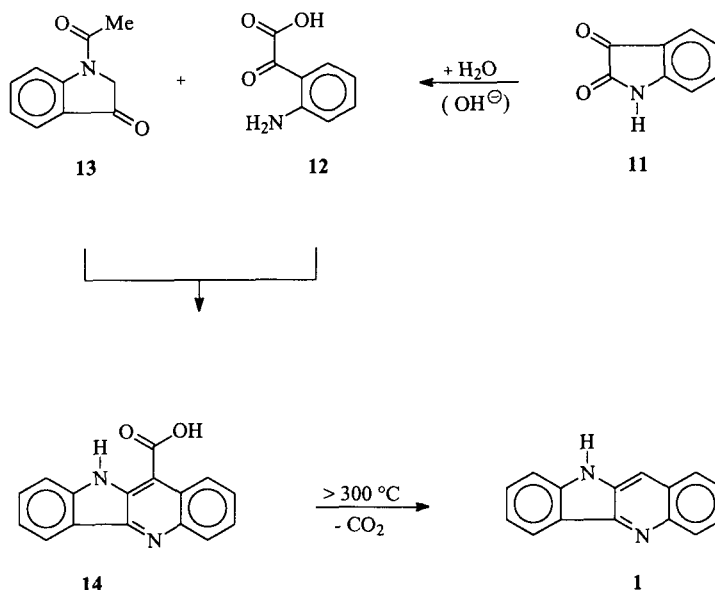
Zur Darstellung von Chindolin selbst sind Verfahren in der Literatur beschrieben, die der von Fichter und Boehringer gefundenen Synthese überlegen sind. Diese gehen von Indoxyl und seinen Derivaten aus, die durch die zweite Heumann'sche Indigo-Synthese (BASF) [16] zugänglich sind. Die aus Anthranilsäure und Chloressigsäure dargestellte Phenylglycin-*o*-carbonsäure (**8**) cyclisiert in der Schmelze mit Alkali zu Indoxylsäure (**9**), die schon beim Erwärmen Kohlendioxid abspaltet und in Indoxyl (**7**) übergeht. Indoxylsäure (**9**) liefert beim Erhitzen mit *o*-Aminobenzaldehyd in salzsaurer Lösung Chindolinhydrochlorid, aus dem sich die Base **1** mit Alkali freisetzen läßt [17]. Man kann auch mit *o*-Nitrobenzaldehyd zunächst das Indigonid **10** darstellen und die Nitroverbindung anschließend mit Zink in essigsaurer Lösung reduzieren, wobei Ringschluß zum Chindolin erfolgt [17] (Schema 5).



Schema 5

Weitere Synthesen für Chindolin [18–20] gehen von der Chindolin-11-carbonsäure (**14**) aus, die durch alkalische Kondensation von Isatin (**11**) mit Indoxyl (**7**) (BASF-Verfahren, vgl. [17]) oder *N*-Acetylindoxyl (**13**) direkt zugänglich ist. Isatin (**11**) wird dabei primär zu Isatinsäure (**12**) gespalten.

Chindolin (**1**) kann aus der Chindolin-11-carbonsäure (**14**) entweder durch Reduktion in alkalischer Lösung, anschließende Decarboxylierung und Luft-Oxidation oder besser durch Erhitzen in flüssigem Paraffin auf 300°C bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung erhalten werden (Schema 6).



Schema 6

Erst 1978 wurde bei einer erneuten Untersuchung von *Cryptolepis sanguinolenta* ein Nebenalkaloid isoliert, das als Chindolin identifiziert wurde [21].

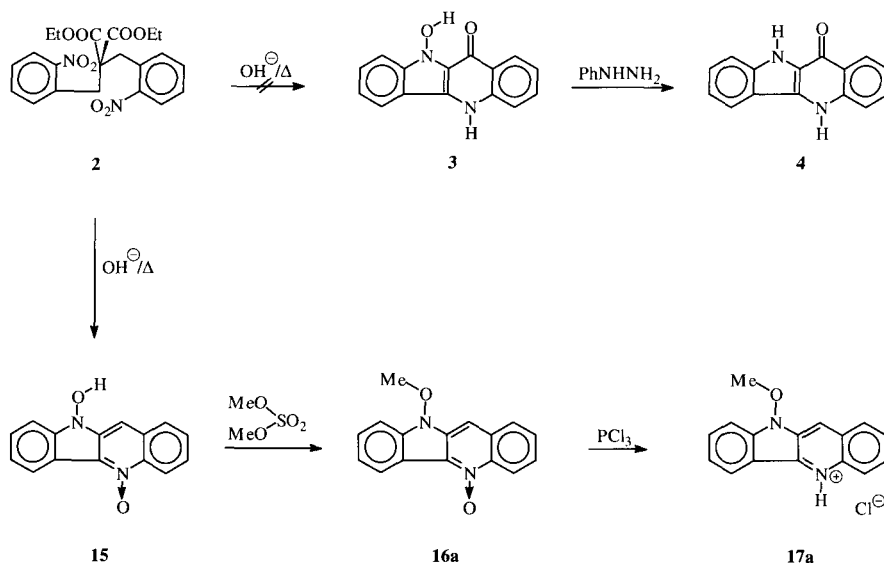
Zum zweiten Mal existierte somit das Syntheticum bevor die Substanz als Naturstoff erkannt wurde.

3. Dioxychindolin und Oxychindolin

Wir interessierten uns für das von Boehringer dargestellte „Oxychindolin“ (4), das uns als geeignetes Ausgangsmaterial für Chindolin-Derivate mit einer pharmakophoren Seitenkette in 11-Position erschien. Wir haben deshalb die Synthese nachgearbeitet und aufgrund der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren festgestellt, daß es sich bei dem ersten tetracyclischen Produkt „Dioxychindolin“ nicht um das anellierte Chinolon 3 handelt, sondern stattdessen ein 10-Hydroxychindolin-5-oxid (15) vorliegt. Das von Boehringer aus „Dioxychindolin“ dargestellte Methylierungsprodukt ist das *N*-Methoxyindol-Derivat 16a. Dieses kann mit Phosphortrichlorid zum 10-Methoxychindolin-hydrochlorid (17a) desoxygeniert werden [22] (Schema 7).

Wie entsteht das wahre Dioxychindolin (15)?

Denkbar ist zunächst der Aufbau eines Dihydrochinolin-*N*-oxids aus 2 infolge Kondensation einer Nitro-Gruppe mit der durch die zweite Nitro-Gruppe aktivierten Methylene-Gruppe. Nach Ester-Verseifung und Carbonat-Abspaltung könnte dann erneut Cyclisierung eintreten.



Schema 7

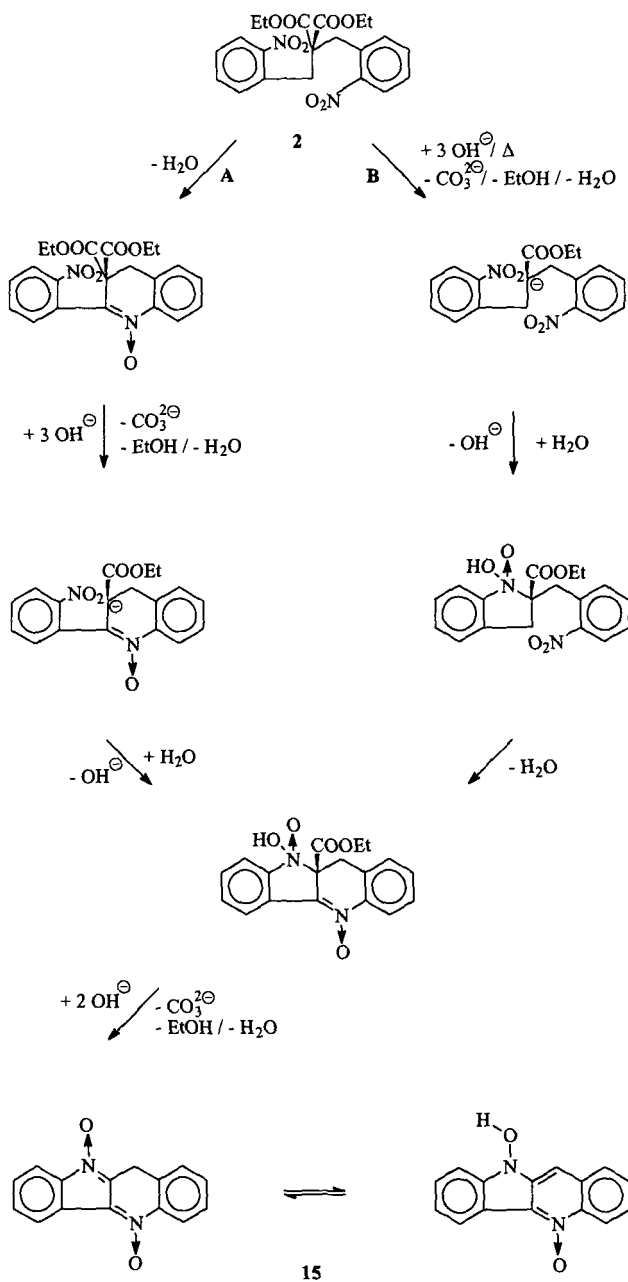
Durch Eliminierung der zweiten Ethoxycarbonyl-Gruppe und Dehydratisierung wird dann ein Bis-*N*-oxid gebildet. Dieses tautomerisiert zu Dioxychindolin (Schema 8, Weg A).

Andererseits kann der Dibenzylmalonester **2** nach primärer Verseifung einer Ester-Gruppe und Decarboxylierung intermediär ein Carbanion bilden. Elektrophiler Angriff des Stickstoffs einer Nitro-Funktion führt zunächst zum Indolin-Derivat. Durch erneuten Ringschluß zwischen der anderen Nitro-Gruppe und der Indolin-Methylen-Gruppe wird das tetracyclische Chindolin-Gerüst gebildet [22] (Schema 8, Weg B).

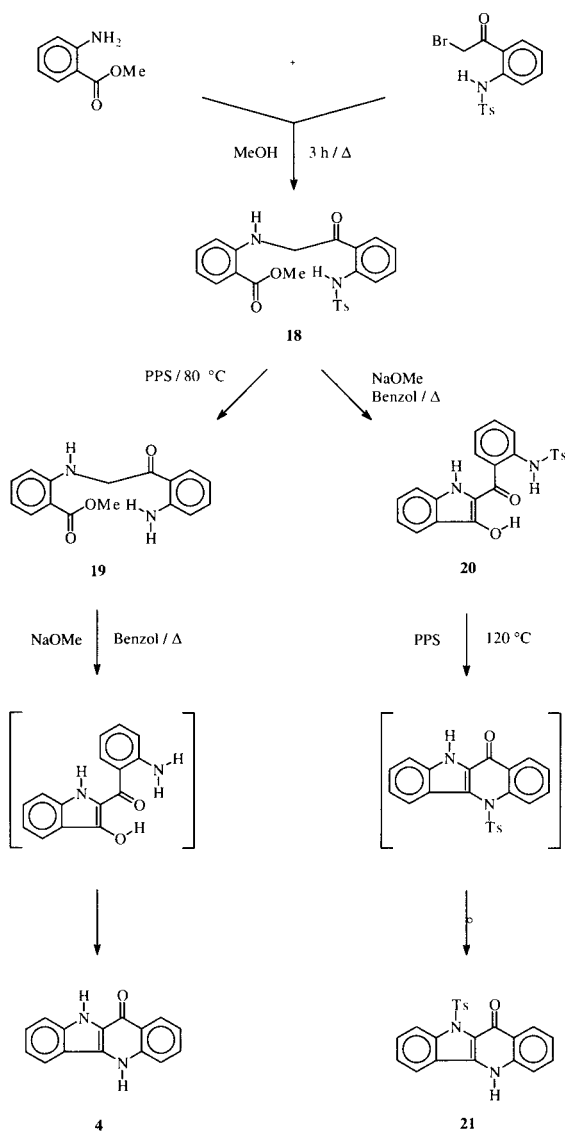
Wie läßt sich die von Boehringer als „Oxychindolin“ bezeichnete Verbindung **4** synthetisieren? Wir haben hierfür alternative Darstellungsmethoden entwickelt [23].

2-Tosylamino- α -(bromacetophenon reagierte mit Anthranilsäuremethylester zum *N*-alkylierten Produkt **18**. Dieckmann-Kondensation lieferte das 2-Benzoyl-3-hydroxyindol-Derivat **20**. Bei der Behandlung mit Polyphosphorsäure (PPS) wurde jedoch nicht die erwartete Zielverbindung erhalten. Die in geringer Ausbeute isolierte Substanz **21** enthielt noch den Tosyl-Rest, der jedoch nicht in 5-Stellung steht, sondern in die 10-Position gewandert sein muß. Deshalb wurde der *N*-alkylierte Anthranilsäureester zunächst zu **19** detosyliert und dann der intramolekularen Ester-Kondensation unterworfen, wobei die Zielverbindung **4** direkt anfiel (Schema 9).

Eine alternative Synthese, die mit besseren Ausbeuten erfolgt, geht von Anilinen aus, die mit *N*-Chloracetyl-anthranilsäure in Dimethylformamid (DMF) und 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) als Katalysator zu den Amiden **22** umgesetzt wurden. Diese cyclisieren in PPS zu den Indolo[3,2-*b*]chinolonen **4** und **23**. Mit Phosphoroxychlorid oder einer Mischung aus Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid entstehen daraus die für pharmazeutisch-chemische Reaktionen mit Nucleophilen benötigten 11-Chlorchin-



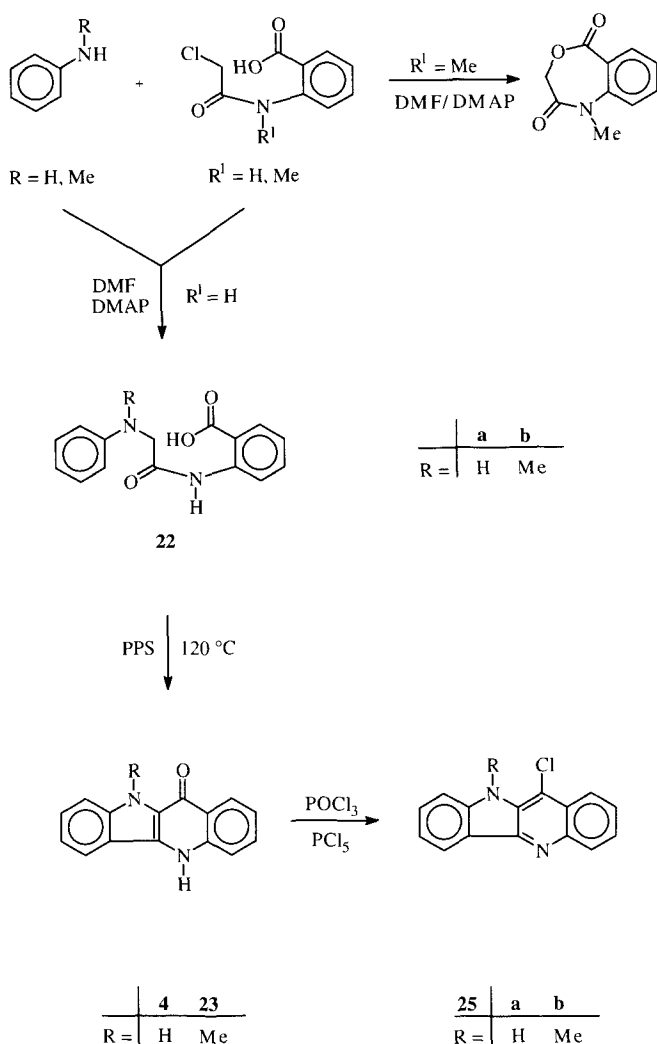
Schema 8



Schema 9

doline **25**. Unter gleichen Reaktionsbedingungen reagiert das *N*-Methylantranilsäureamid jedoch intramolekular unter Chlorwasserstoff-Eliminierung zum 4,1-Benzoxazepin-2,5-dion **24** (Schema 10).

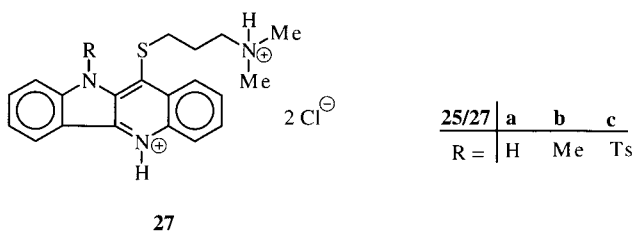
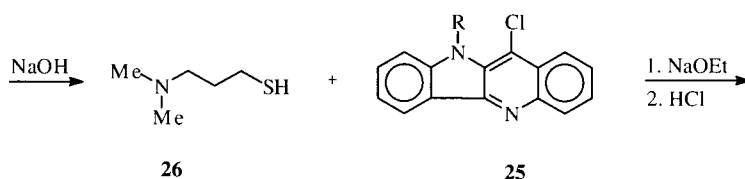
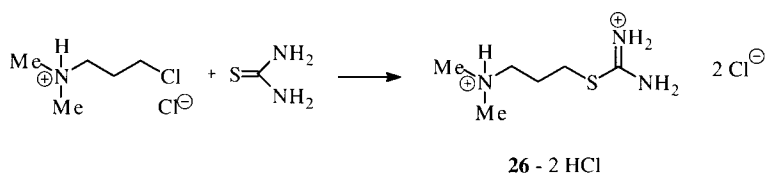
Durch Umsetzung der 11-Chlorchindoline **25** mit 3-Dimethylamino-1-propanthiol (**26**) in ethanolischer Natriummethanolat-Lösung wurden ölige Thioether erhalten, die in die kristallinen Dihydrochloride **27** überführt wurden. Bei der Prüfung auf die Hem-



Schema 10

mung der kollageninduzierten Thrombocytenaggregation liegt die 10-Methylverbindung **27b** im Bereich der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (Aspirin®) [24] (Schema 11).

Aus dem Analgeticum Paracetamol stellten wir mit Formaldehyd und Diethylamin die Mono- und Bis-Mannich-Basen **28** dar, die nach Abspaltung der Acetyl-Gruppe die Di- bzw. Trihydrochloride **29** ergaben. Diese wurden mit den 11-Chlorchindolin-11-ylaminen **25** zu den Indolo[3,2-*b*]chinolin-11-ylaminen **30** umgesetzt [25] (Schema 12).

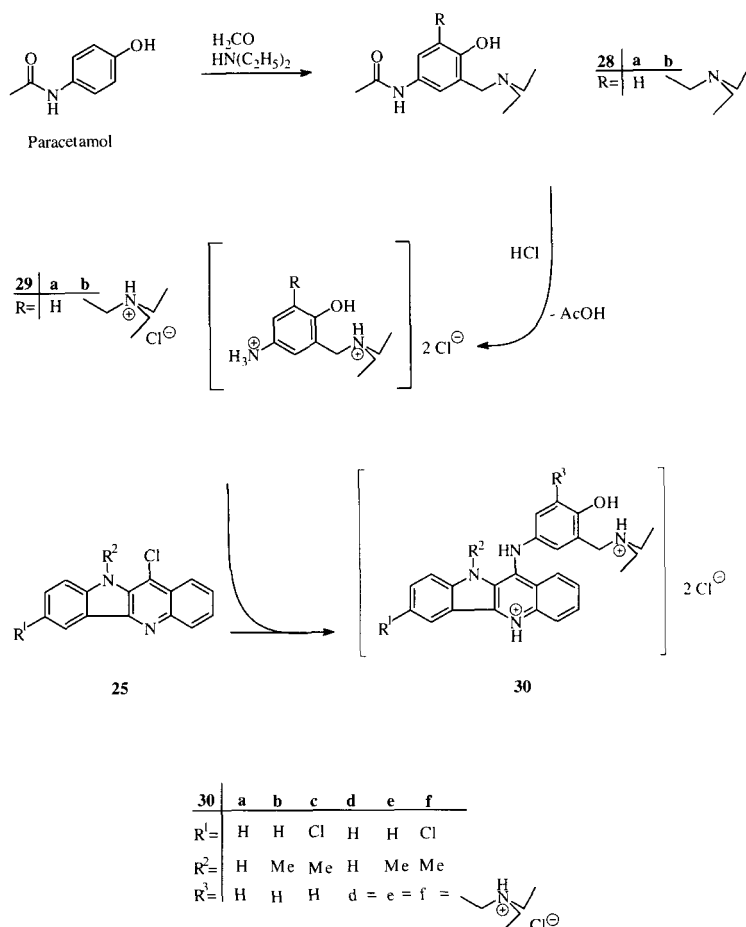


Schema 11

Die erhaltenen Substanzen **30** wurden auf ihre Wirkung gegen Malaria geprüft. Dazu wurden sie einem *in vitro*-Screening bezüglich ihrer wachstumshemmenden Wirkung auf *Plasmodium falciparum*-Stämme unterzogen. Getestet wurde gegen den drogenempfindlichen Stamm FCH-5 sowie gegen den multiresistenten Stamm K1. Als Referenzsubstanz diente der Arzneistoff Chloroquin. Die größte Wirkung gegen den Malariaerreger besitzt die Amodiaquin-analoge Verbindung **30a**, die das Wachstum des Chloroquin-sensitiven Stammes mit der $\text{EC}_{50} = 15 \text{ ng/ml}$ ähnlich gut hemmt wie Chloroquin. Bemerkenswert ist die gleich gute Wirksamkeit gegenüber dem multiresistenten Stamm K1.

Die Substanzen **30** wurden außerdem einem Antitumor-Screening des National Cancer Institute in Bethesda/Maryland, USA unterzogen. Zunächst wurde in einem *in vitro*-Screening gegen 60 verschiedene humanpathogene Tumorzellreihen, die 7 Krebsarten entstammen, getestet.

30b zeigte gegen die 6 ausgewählten Leukämie-Krebsarten einen positiven Effekt. **30e** vom Cycloquin-Typ zeigte noch stärkere Wirkung gegen die Melanom-Zellreihen und wurde für ein *in vivo*-Testprogramm ausgewählt.



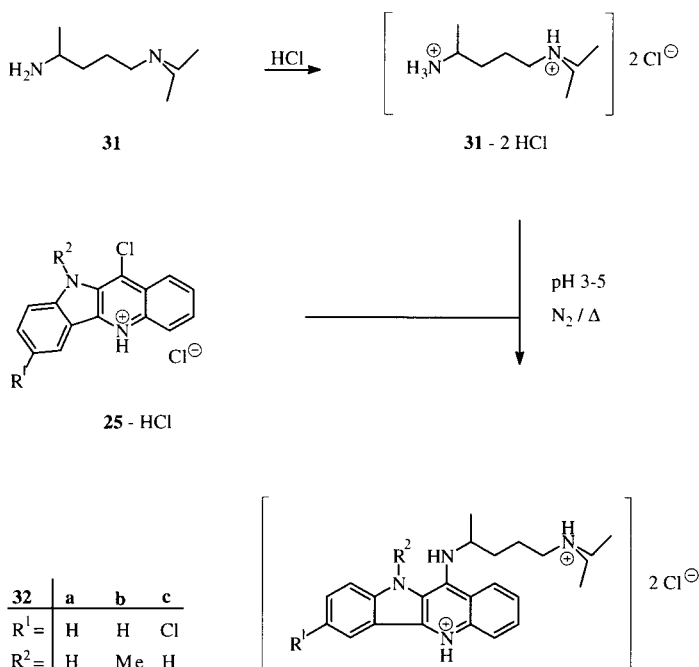
Schema 12

Die Chloroquin-analogen Chindolin-Derivate **32** erhielten wir durch Erhitzen der 11-Chlorchindolin-hydrochloride (**25**-HCl) mit dem Dihydrochlorid der Novaldiamin-Base (**31**-2 HCl) in Ethylenglykolmonoethylether [26] (Schema 13).

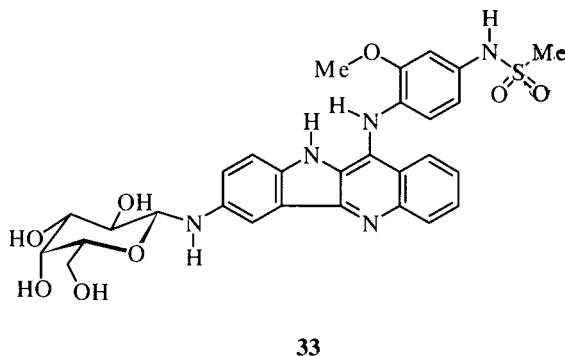
Bei der Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria zeigte nur **32c** gegenüber dem Stamm K1 eine stärkere Wachstumshemmung als die Referenzsubstanz Chloroquin.

Japanische Forscher [27, 28] haben ausgehend von 11-Chlorchindolin-Derivaten Antineoplastica hoher Potenz entwickelt, von denen das Sulfonamid **33** mit einer 7-Galactosylamino-Gruppe die größte therapeutische Aktivität aufweist (Schema 14).

Als Ausgangsverbindung für die zuletzt vorgestellten und pharmakologisch geprüften Stoffe diente das Chindolinon **4**. 1995, 14 Jahre nach der Publikation unserer Synthesen des Chindolinons, wurde die Entdeckung dieser Verbindung als Naturstoff beschrieben. Diese Substanz wurde als Nebenalkaloid aus der bereits mehrfach genannten west-



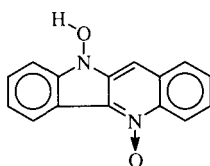
Schema 13



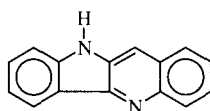
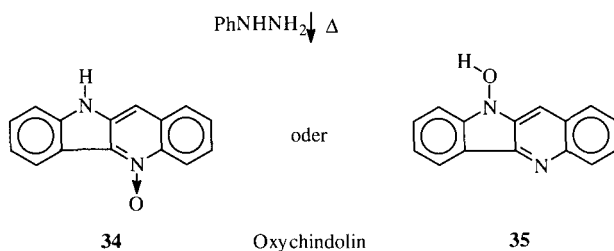
Schema 14

afrikanischen Pflanze *Cryptolepis sanguinolenta* isoliert. Für die Strukturaufklärung mit modernen NMR-Techniken reichten 800 µg [29]. Welche Struktur besitzt aber das Produkt, das Boehringer als „Oxychindolin“ bezeichnete?

Nach der Aufklärung der Struktur des „Dioxychindolins“ als 10-Hydroxychindolin-5-oxid (**15**) stehen zwei Strukturen zur Auswahl, entweder 10*H*-Chindolin-5-oxid (**34**)

**15**

Dioxychindolin

**1**

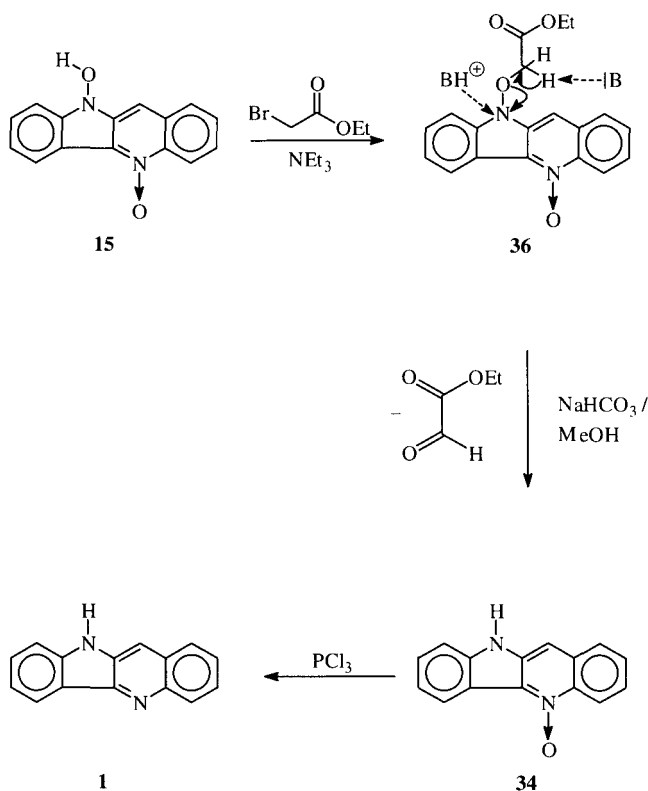
Chindolin

Schema 15

oder 10-Hydroxychindolin (**35**). Die Reduktion des Dioxychindolins (**15**) mit Phenylhydrazin zu einem einheitlichen Produkt ist uns trotz vielfältiger Variationen nicht gelungen (Schema 15).

Somei [30] hat eine interessante Strategie zur Umwandlung von *N*-Hydroxyindolen zu Indolen entwickelt, bei der nach Alkylierung mit Bromessigsäureethylester eine CH-acide Verbindung entsteht, die sich mit Basen unter milden Bedingungen spalten läßt, wobei Ethylglyoxylat eliminiert wird.

Auf Dioxychindolin (**15**) angewandt, kann über das isolierte Zwischenprodukt des Ethers **36** das Indol-Derivat **34** in guter Ausbeute dargestellt werden. Dieses ist in allen Eigenschaften mit dem von Boehringer beschriebenen „Oxychindolin“ identisch. Reduktion des *N*-Oxids **34** mit Phosphortrichlorid ergab den bekannten Grundkörper Chindolin (**1**) [31] (Schema 16).

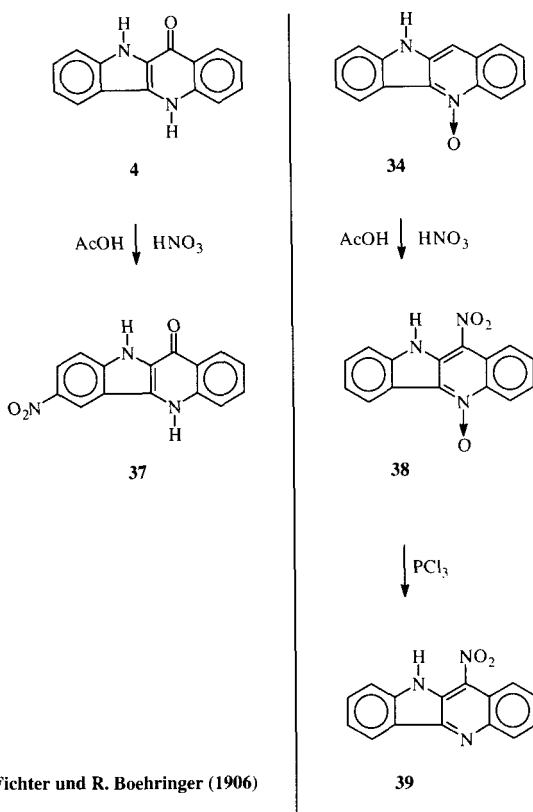


Schema 16

Boehringer hat ein Nitrierungsprodukt **37** des „Oxychindolins“ beschrieben, das nach den geschilderten Ergebnissen anders zu formulieren ist. Die Nitro-Gruppe tritt nicht in den Indol-Ring, sondern an die für elektrophile Substitutionen aktivierte 11-Position im Chindolin-*N*-oxid **34** ein. Das gebildete *N*-Oxid **38** läßt sich selektiv mit Phosphortrichlorid zum 11-Nitrochindolin **39** reduzieren [31] (Schema 17).

Methylierung von 10*H*-Chindolin-5-oxid (**34**) mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF lieferte das *N*-Methylindol-Derivat **40**. Als Nebenprodukt fiel als orangefarbener Niederschlag das 5,10-Dimethylchindoliniumiodid (**42**) [6] an. Das gleiche Nebenprodukt entstand unter den genannten Methylierungsbedingungen auch aus Chindolin (**1**). Hauptprodukt ist hier nicht Cryptolepin, sondern 10-Methyl-10*H*-chindolin (**41**). Die Bildung des quartären Salzes **42** aus Oxychindolin setzt die Reduktion des *N*-Oxids mit dem bei der Deprotonierung gebildeten Wasserstoff voraus [31] (Schema 18).

Nach dem Studium der Dissertation von Rudolf Boehringer wollten wir wissen, ob aus dem wahren Dioxychindolin (**15**) das als „Oxychindolin“ angesehene Chindolinon **4** synthetisiert werden kann. Wir haben deshalb die Experimente von Rudolf Boehringer nach seinen Angaben wiederholt, methodisch variiert und darüber hinaus isoliert, was er unter Eigenschaften der Substanzen lediglich im Wort beschrieben hat.



Schema 17

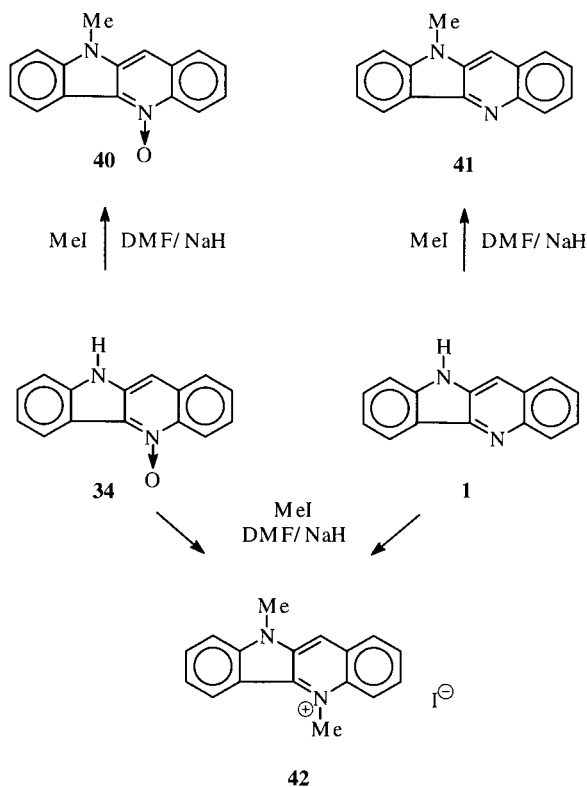
Boehringer war die Methylierung von „Dioxychindolin“ mit Dimethylsulfat gelungen. Wie wir inzwischen wissen, entstand das 10-Methoxychindolin-5-oxid (**16a**). „Dioxychindolin“ reagierte darüberhinaus mit vielen Chemikalien. Die Isolierung einheitlicher Produkte gelang Boehringer jedoch nicht. Er schreibt: „Häufig wurde die ganze Masse zerstört“.

In zwei Fällen ist es uns gelungen, Reaktionsprodukte aus den erhaltenen Gemischen rein darzustellen.

Wird Dioxychindolin (**15**) mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin und DMAP als Katalysator umgesetzt, so wird das labile 10-Acetoxychindolin-5-oxid (**43**) erhalten.

Aus dem Produktgemisch, das bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid in DMF, dem Vilsmeier-Reagenz, auf **15** resultierte, konnte 11-Chlor-10H-chindolin (**25a**) abgetrennt werden, das bereits früher von uns durch Behandlung des Chindolinons **4** mit Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid erhalten wurde.

Im Gegensatz zu Dioxychindolin lassen sich die *O*-Alkylhydroxylamin-Derivate **16** gut handhaben. Desoxygenierung mit Phosphortrichlorid führt zu den kristallinen Chin-

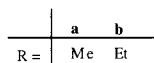
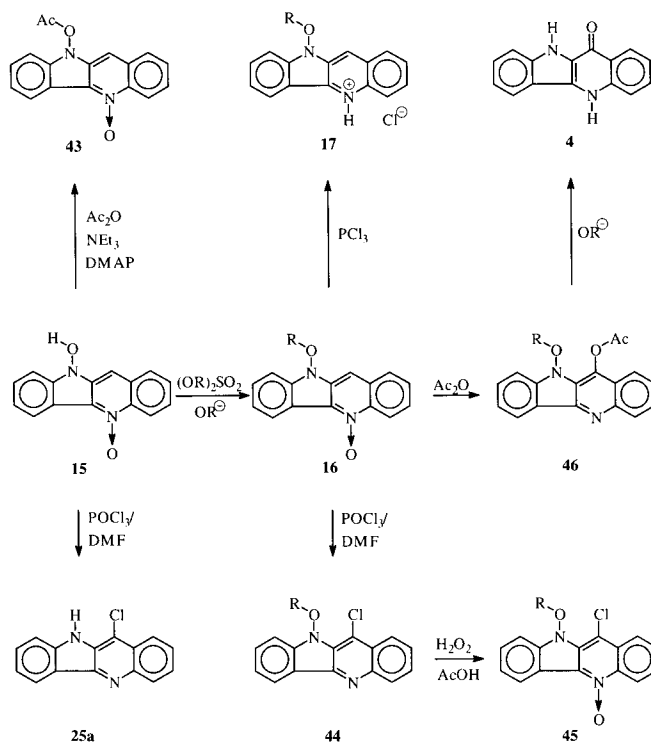


Schema 18

dolin- hydrochloriden **17**. Unter den Bedingungen einer Vilsmeier-Formylierung werden die 11-Chlorchindoline **44** erhalten, die sich mit Wasserstoffperoxid in Eisessig zu den *N*-Oxiden **45** oxidieren lassen. Bei der Umsetzung der 10-Alkoxyverbindungen **16** mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur werden die 11-Acetoxy-chindoline **46** gebildet. Für das Produkt **46a** schreibt Boehringer: „verdünnter Alkohol wirkt schon bei geringem Erwärmen verseifend“. Besser und quantitativ verläuft die Reaktion mit Alkoholat, wobei überraschenderweise das Chindolinon **4** entsteht [31] (Schema 19).

Die Umsetzung von Oxychindolin (**34**) mit Acetanhydrid lieferte über das nicht isolierbare 11-Acetoxychindolin (**47**) direkt das Chindolinon **4**. Wird Oxychindolin (**34**) dagegen in Dichlormethan-Suspension mit Acetanhydrid, Triethylamin und DMAP bei Raumtemperatur umgesetzt, so läßt sich das Zwischenprodukt **47** isolieren. Boehringer muß dagegen tatsächlich das 11-Acetoxychindolin (**47**) in der Hand gehabt haben. Über die Substanz schreibt er: „von wässrigem Alkohol werden die gelblich-weißen kleinen Nadeln leicht verseift“. Hätte er die Substanz zum Beispiel alkalisch verseift, so wäre das Produkt Chindolinon **4** nicht mit dem Edukt **34** identisch gewesen.

Die Klärung der tatsächlichen Struktur von Oxychindolin als 10*H*-Chindolin-5-oxid, und nicht als Chindolinon, wäre damit möglich gewesen.



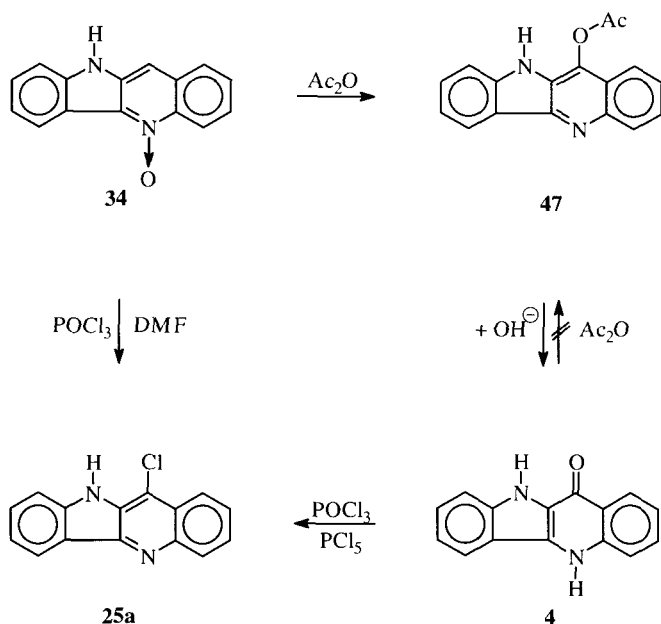
Schema 19

Damit sind zwei Wege aufgezeigt worden, die vom Dioxychindolin beziehungsweise Oxychindolin zum Chindolinon führen.

Behandelt man Oxychindolin mit Phosphoroxotrichlorid in DMF, so wird hier, anders als aus Dioxychindolin, einheitlich 11-Chlorchindolin (**25a**) gebildet [31] (Schema 20).

Die aus den N-Oxiden **16b** und **36** durch Behandlung mit Acetanhydrid unter Umlagerung erhaltenen 11-Acetoxy-chindoline **46b** und **c** reagierten mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m* CPBA) zu den 11-Acetoxy-10-alkoxy-chindolin-5-oxiden **48b** und **c**. Unter Einwirkung von Ethanolat in ethanolischer Lösung erfolgte Umesterung zu Ethylacetat und Abspaltung von Acetaldehyd bzw. Ethylglyoxylat zur vinylogenen Hydroxamsäure **49** [31] (Schema 21).

Der Tanz der Sauerstoffatome auf dem Chindolin-Parkett ist damit beendet.



Schema 20

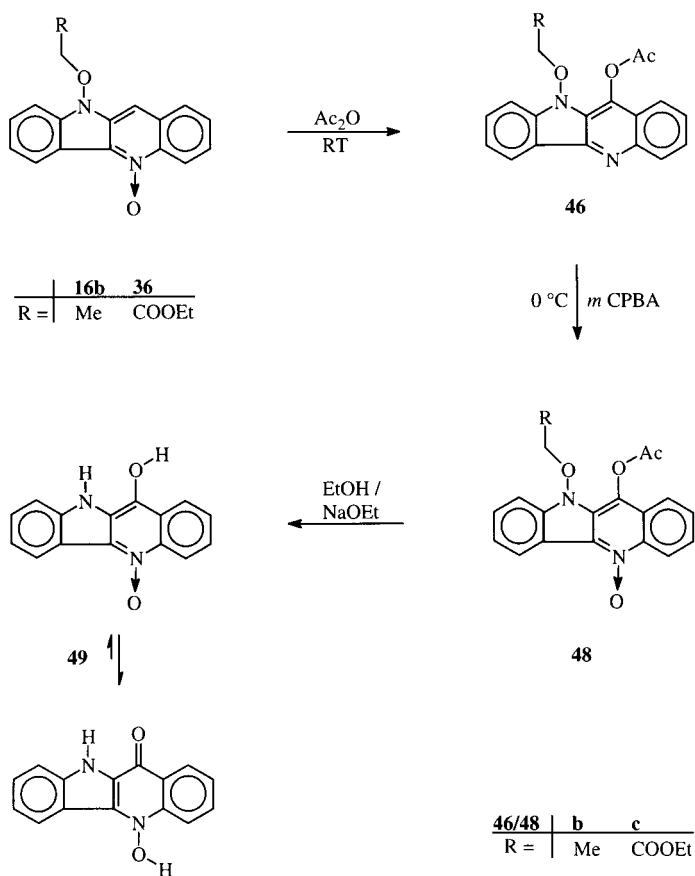
4. Neue Entwicklungen

In den Jahren 1993–1996 sind bei erneuten Untersuchungen von *Cryptolepis sanguinolenta* weitere neue Alkaloide gefunden worden. Es sind dies Cryptospirolepin (**50**) [32], Cryptolepicarbolin (**51**) [33], Homocryptolepinin (**54**) [34], Hydroxycryptolepin (**56**), Cryptoheptin (**55**) und das als Artefakt erkannte Cryptochindolin [35], Isocryptolepin (**52**) [36] (= Cryptosanguinolentin [37]), Neocryptolepin (**53**) [38] (= Cryptotackein [37]) und Biscryptolepin (**58**) [38] sowie Cryptomisrin (**57**) [39]. Die Substanzen **50**, **51** sowie **56–58** enthalten das Chindolin-Grundgerüst. **52** und **53** sind Isomere, während **54** und **55** Ringerweiterungsprodukte darstellen (Schema 22).

Auch zur Synthese auf dem Chindolin-Gebiet läßt sich Neues berichten.

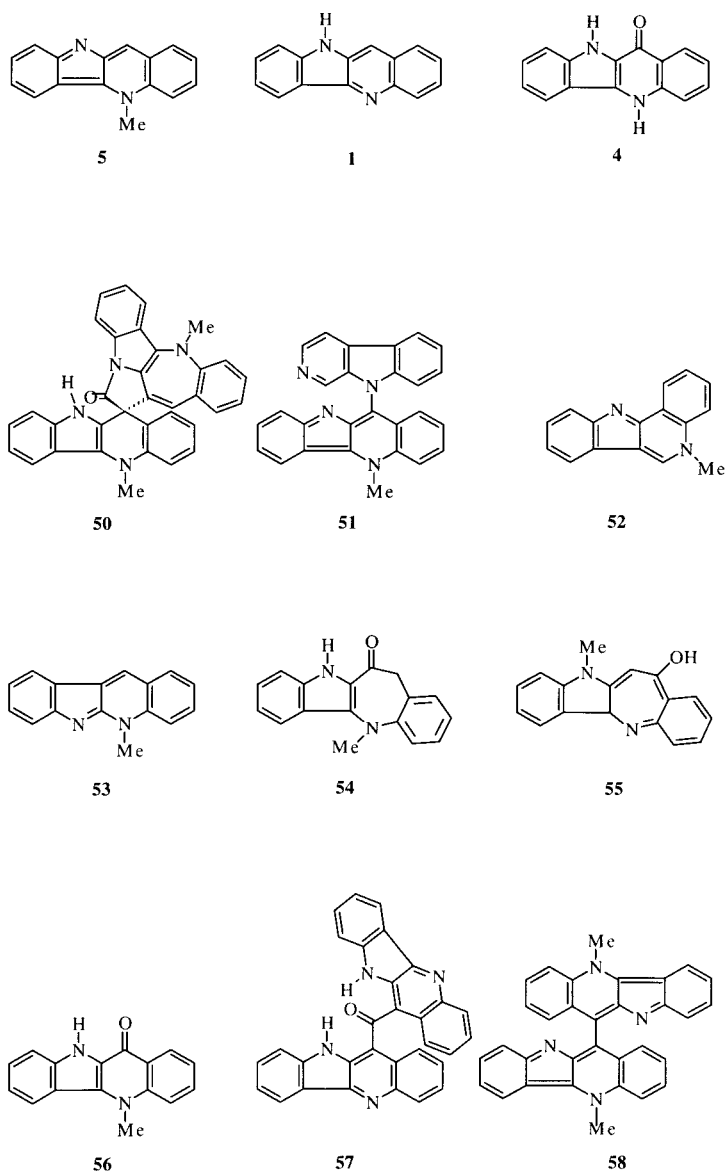
Für Chindolinon und Hydroxycryptolepin liegt eine neue Synthese vor. Nach Lithiierung von 1-Phenylsulfonylindol (**59**) wird mit 2-Nitrobenzaldehyd umgesetzt. Der gebildete Alkohol **60** wird mit Braunstein zum Keton **61** oxidiert, die Nitrogruppe katalytisch zum Amin **62** reduziert und dieses zu **63** benzyliert. *N*-Deprotonierung mit Natriumhydrid erlaubte durch nucleophile Substitution den Ringschluß zum Tetracyclus **64**. Alkalische Hydrolyse ergab das Chindolinon **4**, dessen *N*-Methylierung mit Natriumhydrid und Methyljodid in DMF bei Raumtemperatur in 30%-iger Ausbeute Hydroxycryptolepin ergab. Die Substanz liegt in der *N*-Methylchindolinon-Form **56** vor [40] (Schema 23).

Die Behandlung der 3-Arylaminoindole **65** mit Phosphoroxyltrichlorid in DMF eröffnet eine neue Route zu den Chindolinen **66** [41] (Schema 24).

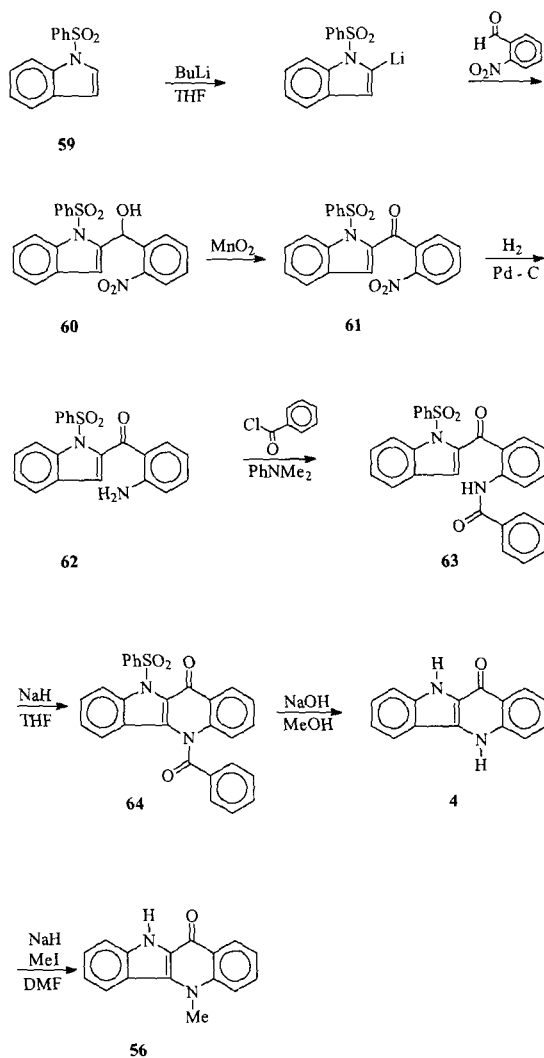


Schema 21

Wenn die 4-substituierten *N*-Methylformanilide **67** in Phosphoroxotrichlorid mit einer Base behandelt werden, geben die gebildeten Vilsmeier-Reagenzien **68** unter schneller Deprotonierung die Aminochlorcarbene **69**. Mit Pyridin als Base werden neben den Endiaminen **70** bei der Aufarbeitung nach Zusatz von Ammoniumhexafluorophosphat auch die 5,10-Dimethyl-11-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)chindolinium-Salze **71** isoliert. [42] (Schema 25).

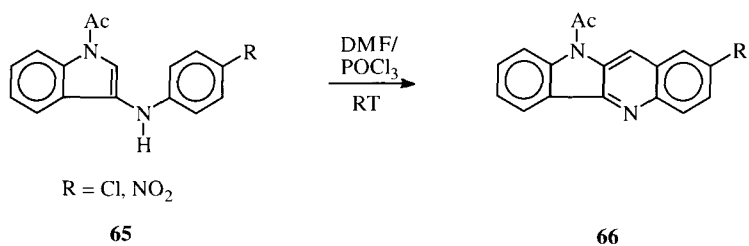


Schema 22

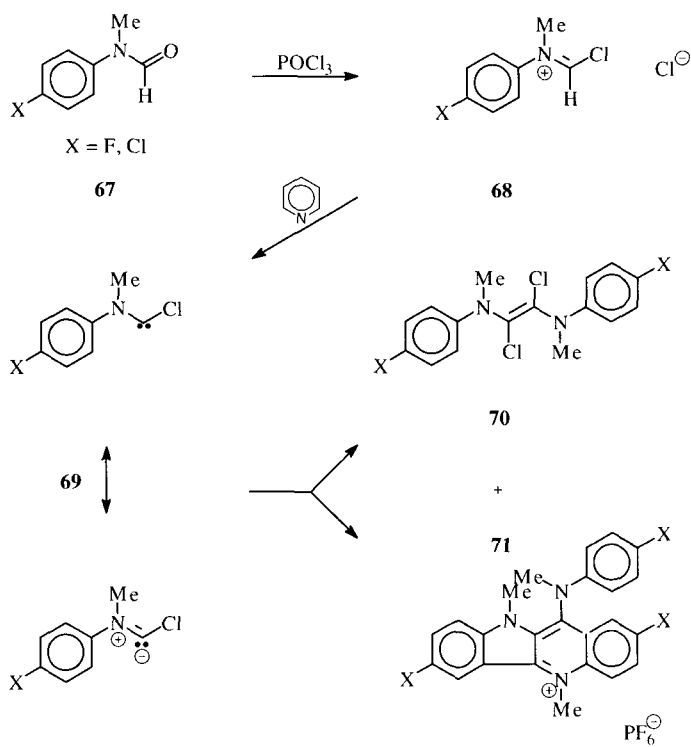


Schema 23

Chindoline als Synthetika und Naturstoffe



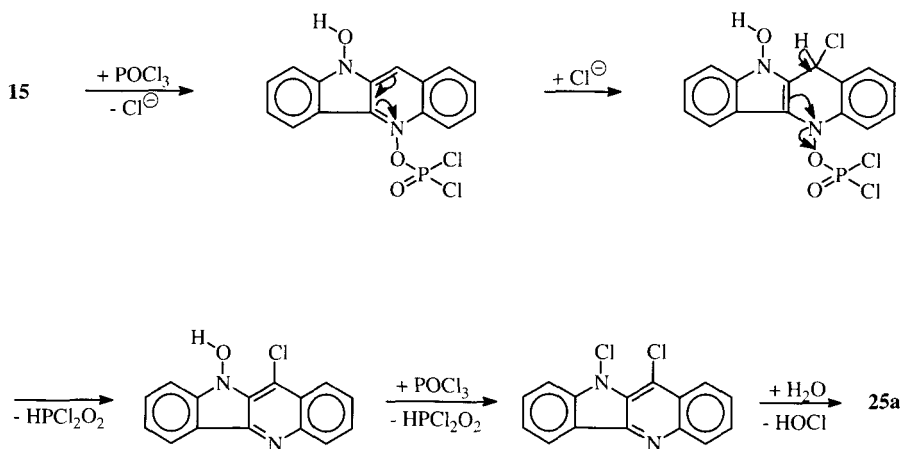
Schema 24



Schema 25

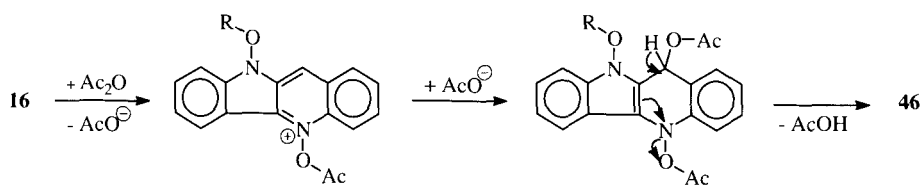
Anmerkungen

- 1) **15** reagiert mit POCl_3 einerseits am *N*-Oxid-Sauerstoff. Das eliminierte Chlorid-Anion greift dann nucleophil in der 11-Position an. Unter Aromatisierung wird der Chinolin-Ring gebildet. Andererseits kann mit POCl_3 aus der Indol-Hydroxygruppe ein Indol-Chloramin entstehen, das bei der Hydrolyse unterchlorige Säure und **25a** liefert.



Schema 26

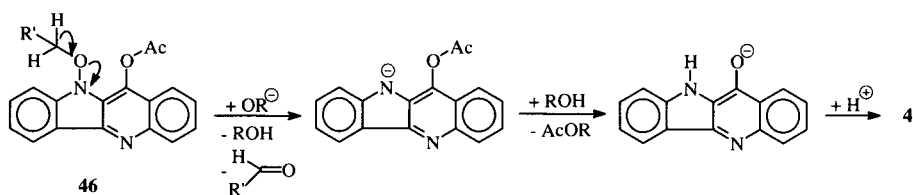
- 2) **16** reagiert mit Acetanhydrid zum *N*-Acetoxy-chinoliniumacetat. Nach nucleophiler Addition des Acetat-Ions wird unter Abspaltung von Essigsäure **46** gebildet.



R = Me, Et

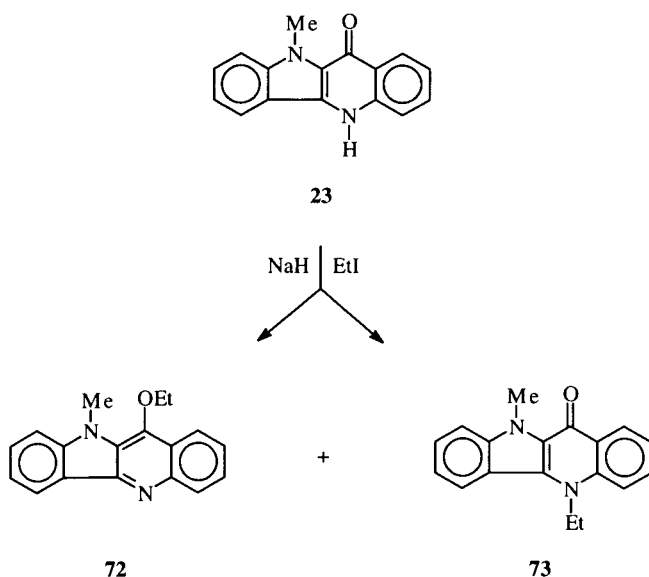
Schema 27

- 3) Aus **46** wird bei Behandlung mit Alkoholat unter Eliminierung von Formaldehyd bzw. Acetaldehyd ein Indolyl-Anion gebildet. Solvolyse und Verseifung des Essigsäureesters führen nach Protonierung zu **4**.



Schema 28

- 4) Sowohl bei der Reaktion von **23** mit NaH/Ethyljodid als auch im 2-Phasensystem mit dem Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS), Natronlauge und Ethylbromid resultierten Gemische der *O*- und *N*-Ethyl-Produkte **72** und **73**, die unter großen Substanzverlusten säulenchromatographisch trennbar waren [31].



Schema 29

- 5) Ergänzung bei der Korrektur: Am 24. Mai 1997 wurde die Boehringer Mannheim Gruppe für 18,7 Mrd. DM vom Schweizer Pharmakonzern F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, übernommen.

Mein Dank gilt Dr. J. Weber, Frau Dr. K. Ventzke-Neu und Dr. R. Stockmann für die experimentellen Arbeiten der eigenen Beiträge, Herrn Dr. W. Deckers, Boehringer Ingelheim KG, für bibliographische Unterstützung, Frau Dr. M. L. Althaus, Bern-Muri, für die Erlaubnis zur Veröffentlichung des Bildes von Rudolf Boehringer (Abb. 2), Herrn Hirsch, Bibliothekar am Botanischen Museum in Berlin-Dahlem, für die Abb. 3 sowie Frau A. Geberzahn für das Erstellen des Typoscripts und das Zeichnen der Formeln.

Literaturverzeichnis

- [1] R. Boehringer, Dissertation Basel 1907.
- [2] F. Fichter, R. Boehringer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1906**, 39, 3932–3942.
- [3a] *Deutsches Geschlechterbuch*, Band 146, Stammfolge Boehringer, Verlag von C. A. Starke, Limburg an der Lahn **1968**, S. 45–77.
- [3b] E. Köbner, *Angew. Chem.* **1911**, 24, 229–231.
- [3c] Persönliche Mitteilung von Frau Dr. med. Marie Louise Althaus, geb. Boehringer.
- [3d] Patente:
 - 1. R. Boehringer, A. E. Gessler, *Herstellung von Aluminiumsilicat*, U. S., 1, 050, 204, **1913**; *Chem. Abstr.* **1913**, 7, 871.
 - 2. R. Boehringer, *Eine Silicium-Verbindung zur Reinigung von Wasser*, U. S., 1, 205, 509, **1916**; *Chem. Abstr.* **1917**, 11, 180.
 - 3. R. Boehringer, *Borosilicate*, Brit., 104,008, **1917**; *Chem. Abstr.* **1917**, 11, 1867.
 - 4. R. Boehringer, *Silicium-Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung*, Can., 175,769, **1917**; *Chem. Abstr.* **1917**, 11, 2947.
 - 5. R. Boehringer, *Zusammensetzung von Ölen*, Can., 180,163, **1917**; *Chem. Abstr.* **1918**, 12, 773.
 - 6. R. Boehringer, *Eine Silicium-Verbindung zum Filtrieren und Weichmachen von Wasser*, Fr., 484,854, **1917**; *Chem. Abstr.* **1918**, 12, 1093.
 - 7. R. Boehringer, *Eine Silicium-Verbindung zum Weichmachen von Wasser*, Swiss, 77,547, **1918**; *Chem. Abstr.* **1918**, 12, 2398.
 - 8. R. Boehringer, *Lösliche Produkte aus Ölen zur Behandlung von Leder und Textilien*, U.S., 1,289,097, **1918**; *Chem. Abstr.* **1919**, 13, 796–797.
 - 9. R. Boehringer, A. E. Gessler, *Herstellung von „metallischen Silicaten“*, Can., 204,028, **1920**; *Chem. Abstr.* **1920**, 14, 3300.
 - 10. R. Boehringer, *Verfahren zur Herstellung von basenaustauschenden Stoffen*, Oe., 86036, **1921**; *Chem. Zentralbl.*, **1922**, II, 374.
 - 11. R. Boehringer, H. Wolf (Munitex Corp.), *Verfahren zum Schützen von Garnen*, U.S., 1,829,735 **1931**; *Chem. Abstr.*, **1932**, 26, 857.
- [4] E. Clinquart, *Bull. Acad. R. Med. Belg. Ser. 5*, **1929**, 9, 627–635; *Chem. Abstr.* **1930**, 24, 1139.
- [5a] Raymond-Hamet, *C. R. Seances Soc. Biol. Paris* **1937**, 126, 768–770; *Chem. Abstr.* **1938**, 32, 2211⁶.
- [5b] Raymond-Hamet, *C. R. Acad. Sci.* **1938**, 207, 1016–1018; *Chem. Abstr.* **1939**, 33, 8295⁴.
- [6] E. Gellért, Raymond-Hamet, E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* **1951**, 34, 642–651.
- [7] C. Schöpf, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim. Ser. B.* **1955**, 51, 173; H.-G. Boit, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*, Akademie Verlag, Berlin **1961**, S. 651–652.
- [8] M. Luckner in *Biosynthese der Alkaloide* (Hrsg.: K. Mothes, H. R. Schütte), VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1969**, S. 538.
- [9] A. A. L. Gunatilaka, S. Sotheeswaran, S. Balasubramaniam, A. + I. Chandrasekara, H. T. B. Sriyani, *Planta Med.* **1980**, 39, 66–72.
- [10] Cryptolepine hydrochloride, *Drugs Fut.* **1982**, 7, 466.
- [11] K. Boakye-Yiadom, S. M. Hemann-Ackah, *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 1510–1514.
- [12] B. K. Noamesi, S. O. A. Bamgbose, *Planta Med.* **1980**, 39, 51–56.
- [13] S. O. A. Bamgbose, B. K. Noamesi, *Planta Med.* **1981**, 41, 392–396.
- [14] B. K. Noamesi, S. O. A. Bamgbose, *Planta Med.* **1982**, 44, 241–245.
- [15] B. K. Noamesi, S. O. A. Bamgbose, *Planta Med.* **1983**, 47, 100–102.
- [16] K. Heumann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1890**, 23, 3431–3435.
- [17] E. Nölting, O. R. Steuer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1910**, 43, 3512–3517.
- [18] F. Fichter, F. Rohner, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1910**, 43, 3489–3499.
- [19] J. W. Armit, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 827–839.

- [20] S. J. Holt, V. Petrow, *J. Chem. Soc.* **1947**, 607–611.
- [21] D. Dwuma-Badu, J. S. K. Ayim, N. I. Y. Fiagbe, J. E. Knapp, P. L. Schiff Jr., D. J. Slatkin, *J. Pharm. Sci.* **1978**, 67, 433–434.
- [22] K. Görlitzer, J. Weber, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1981**, 314, 850–852.
- [23] K. Görlitzer, J. Weber, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1981**, 314, 852–861.
- [24] K. Görlitzer, J. Weber, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1982**, 315, 532–537.
- [25] K. Görlitzer, R. Stockmann, R. D. Walter, *Pharmazie* **1994**, 49, 231–235.
- [26] K. Görlitzer, R. Stockmann, R. D. Walter, *Pharmazie* **1995**, 50, 105–111.
- [27] M. Yamato, Y. Takeuchi, K. Hashigaki, Y. Ikeda, C. Ming-rong, K. Takeuchi, M. Matsushima, T. Tsuruo, T. Tashiro, S. Tsukagoshi, Y. Yamashita, H. Nakano, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1295–1300.
- [28] Y. Takeuchi, M.-R. Chang, K. Hashigaki, T. Tashiro, T. Tsuruo, S. Tsukagoshi, M. Yamato, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1481–1485.
- [29] R. C. Crouch, A. O. Davis, T. D. Spitzer, G. E. Martin, M. M. H. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., C. H. Phoebe, Jr., A. N. Tackie, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 1077–1080.
- [30] M. Somei, M. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3145–3157.
- [31a] K. Ventzke, Dissertation Freie Universität Berlin **1985**.
- [31b] K. Görlitzer, K. Ventzke-Neu, *Pharmazie* **1997**, 52, 919–926.
- [31c] K. Görlitzer, K. Ventzke-Neu, *Pharmazie* **1998**, 53, 19–23.
- [32] A. N. Tackie, G. L. Boye, M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., R. C. Crouch, T. D. Spitzer, R. L. Johnson, J. Dunn, D. Minick, G. E. Martin, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 653–670.
- [33] M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., A. N. Tackie, C. H. Phoebe, Jr., L. Howard, C. Meyers, C. E. Hadden, C. W. Andrews, D. Minick, R. L. Johnson, J. P. Shockor, R. C. Crouch, G. E. Martin, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, 33, 767–778.
- [34] M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., A. N. Tackie, C. H. Phoebe, Jr., A. O. Davis, C. W. Andrews, R. C. Crouch, G. E. Martin, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 1631–1636.
- [35] A. Paulo, E. T. Gomes, P. J. Houghton, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1485–1491.
- [36] J.-L. Poussel, M.-T. Martin, A. Jossang, B. Bodo, *Phytochemistry* **1995**, 39, 735–736.
- [37] M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., A. N. Tackie, C. H. Phoebe Jr., G. E. Martin, *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 239–243.
- [38] K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, M. Claeys, A. Vlietinck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1703–1706.
- [39] M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., A. N. Tackie, C. H. Phoebe Jr., R. L. Johnson, D. Minick, C. W. Andrews, R. C. Crouch, G. E. Martin, *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 789–797.
- [40] M. M. Cooper, J. M. Lovell, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4283–4286.
- [41] S. Yu. Ryabova, N. Z. Tugusheva, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Khim.-Farm. Zh.* **1996**, 30, 42–46.
- [42] Y. Cheng, S. Goon, O. Meth-Cohn, *Chem. Commun.* **1996**, 1395–1396.